

## Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia

ADA CUEVAS<sup>1</sup>, MARÍA MAGDALENA FARÍAS<sup>1</sup>, RODRIGO ALONSO<sup>2</sup>

### New lipid lowering agents

*Statins are the preferred treatment for hypercholesterolemia and several studies have demonstrated their long-term safety and efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality. However, in some cases of severe hypercholesterolemia such as homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia or statin intolerant patients, statins can be less efficient. In recent years, new lipid-lowering agents with novel mechanisms of action have been developed to reduce LDL-cholesterol in patients with severe hypercholesterolemia, associated or not to conventional lipid-lowering therapy. These therapies include microsomal transfer protein inhibitor (Lomitapide), antisense oligonucleotide to Apo B100 (Mipomersen) and monoclonal antibodies against Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Different studies have shown the great effectiveness of these new therapies. Short-term studies confirmed their adequate security profile, especially in patients with homozygous familial hypercholesterolemia or severe hypercholesterolemia. Some of these agents have been also tested in statin-intolerant patients. However, long-term studies are needed to evaluate their safety, effectiveness and impact on cardiovascular risk reduction.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 880-888)

**Key words:** Anticholesteremic agents; Hypercholesterolemia, familial combined; Lipid-lowering therapy; Lomitapide; Mipomersen.

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Clínica de Lípidos, Departamento Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. Ubicación actual: Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago de Chile.

Fuente de apoyo financiero: Ninguna.

Recibido el 27 de septiembre de 2013, aceptado el 22 de enero de 2014.

Correspondencia a: Dra. Ada Cuevas Marín  
Departamento de Nutrición  
Clínica Las Condes.

Lo Fontecilla 441, Santiago, Chile.  
Fono: 562-26108561  
Fax: 562-26108565  
acuevas@clc.cl

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno monogénico más frecuente asociado a enfermedad coronaria prematura (ECP). Se produce por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (RLDL) y menos frecuentemente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B (ApoB) y de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)<sup>1-3</sup>. Se hereda de forma autosómica dominante y tiene una penetrancia cercana a 100%<sup>1</sup>. Existen dos formas de HF, la heterocigota (HFH), cuando se hereda sólo un alelo mutado de uno de los progenitores, y la homocigota (HFHo), cuando se hereda de ambos progenitores la misma mutación. La HFH compuesta se produce cuando se hereda una mutación distinta en el mismo gen de cada progenitor y tiene una expresión clínica similar a la HFHo. La prevalencia de la HFH en la población general es de 1 caso en

300-500 personas, por lo que en Chile se estima que pueden existir de 30.000 a 40.000 sujetos con este trastorno. En cambio, la HFHo se considera una enfermedad rara ya que su prevalencia es de 1 caso por millón de habitantes.

La HF se caracteriza por presentar niveles elevados de colesterol total y colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), ECP y xantomas tendinosos, siendo la expresión clínica mucho más severa y de aparición más temprana en la HFHo<sup>4</sup>.

Los pacientes con HFHo presentan una gran carga de enfermedad aterosclerótica por la exposición a niveles elevados de colesterol desde el nacimiento. Por este motivo, requieren tratamiento farmacológico intenso desde edades muy tempranas, incluida la LDL-aféresis<sup>4,5</sup>. La mayoría de los pacientes homocigotos no logran reducir de manera significativa sus niveles de C-LDL con el

tratamiento farmacológico convencional debido a la ausencia o falta de actividad de los RLDL, y persisten con un elevado riesgo de desarrollar ECP<sup>6</sup>.

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos reductores del C-LDL con mecanismos de acción distintos a los ya conocidos. Estos corresponden a los inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes (MTP) como lomitapide, los fármacos antisentido ApoB-100 como mipomersen y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9. Recientemente, la *US Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos de Norteamérica ha autorizado la indicación de lomitapide y mipomersen para el tratamiento de la HFHo<sup>7</sup>, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado lomitapide<sup>8</sup>. Los anti-PCSK9 se encuentran en estudios en fase III, dirigidos entre otros a la HFH y a la HFHo.

El objetivo de esta revisión es conocer los mecanismos de acción, eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos hipolipemiantes y su papel en el futuro del tratamiento de la hipercolesterolemia severa.

### **Lomitapide (AEGR-733, Juxtapid® en Estados Unidos de Norteamérica y Lojuxta® en Europa)**

Es una molécula desarrollada para ser administrada vía oral que inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes (MTP) lo que resulta en una reducción del C-LDL y de los triglicéridos plasmáticos<sup>9</sup>. En Estados Unidos de Norteamérica y en Europa ha sido autorizado para el tratamiento de la HFHo en adultos mayores de 18 años como terapia coadyudante a una dieta baja en grasas y al tratamiento farmacológico hipolipemiante convencional junto a LDL-aféresis si está disponible<sup>7,8</sup>.

La MTP es una proteína esencial para el ensamblaje y secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático y de los quilomicrones de origen intestinal<sup>10</sup>. La importancia de esta proteína como objetivo de tratamiento surgió al estudiar los casos con abetalipoproteinemia, una enfermedad rara producida por mutaciones en esta enzima, que demostró que estos pacientes tienen niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos<sup>11</sup>.

La eficacia de lomitapide en monoterapia se evaluó en un estudio en fase II "Prueba de con-

cepto" en 6 pacientes con HFHo > 18 años, con titulación forzada de dosis durante 16 semanas (Tabla 1)<sup>12</sup>. Los pacientes siguieron una dieta muy estricta (< 10% del aporte energético como grasas), junto a suplementación de vitaminas y ácidos grasos esenciales. La reducción máxima en C-LDL y triglicéridos fue de 51% y 65%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes ocurrieron a nivel gastrointestinal asociado a un mayor consumo de grasas en la dieta. También se observó elevación de las transaminasas y aumento en el contenido de grasa hepática que se normalizaron a las 4 semanas de haber finalizado el tratamiento<sup>12</sup>.

La eficacia y seguridad de lomitapide como terapia coadyudante a otros tratamientos hipolipemiantes incluyendo la LDL-aféresis se evaluó en un estudio fase III, abierto, no aleatorizado que incluyó a 29 pacientes adultos con HFHo<sup>13</sup>. El estudio tuvo una primera fase de eficacia de 26 semanas (objetivo primario) y otra de seguridad de la semana 26 a la 78. En la fase de eficacia, el tratamiento farmacológico concomitante y la LDL-aféresis no se modificaron, pero si se hicieron modificaciones en la fase de seguridad. Los pacientes recibieron el fármaco en dosis de 5 mg con escalada progresiva hasta 60 mg/día o hasta la dosis máxima tolerada. De los 29 sujetos, 23 completaron las dos fases. La reducción media en C-LDL en la semana 26 fue de 40% en los 29 sujetos (intención de tratamiento) y de 50% en los que completaron el estudio, manteniéndose en torno a 40% al final de la fase de seguridad (semana 78). También se observó una reducción significativa en ApoB, triglicéridos y lipoproteína(a) [Lp(a)] al finalizar la fase de eficacia, siendo menor el efecto en la semana 78, probablemente por los cambios producidos en la terapia concomitante durante la fase de seguridad.

Los efectos más frecuentes ocurrieron a nivel gastrointestinal (diarrea, náuseas y dispepsia, entre otros) y hepático. Se notificaron reacciones adversas gastrointestinales de intensidad grave en 6 (21%) de 29 pacientes y 4 pacientes discontinuaron el fármaco por efectos secundarios gastrointestinales durante la fase de eficacia y ninguno durante la fase de seguridad. El aumento de las transaminasas  $\geq 3$  veces el valor normal en al menos una ocasión se evidenció en 10 sujetos y en ninguno fue motivo para discontinuar el fármaco. Estos efectos disminuyeron con la reducción de dosis o la discontinuación del lomitapide en un

**Tabla 1. Estudios con Mipomersen y Lomitapide**

Estudio	Fármaco/dosis	Población (n)	Duración	Reducción C-LDL (%)	Reducción Lp(a) (%)
Cuchel M et al <sup>12</sup>	Lomitapide 0,03 a 1,0 mg/kg/día c/4 semanas, vo	6 HFHo 18-40 años (discontinuación previa de tratamientos hipolipemiantes, incluida LDL-aféresis)	20 semanas	3,7% - 50,9%	No disponible
Cuchel M et al <sup>13</sup>	Lomitapide Escalada dosis de 5 a 60 mg/día c/4 semanas	29 HFHo ≥ 18 años con tratamiento hipolipemiante o LDL-aféresis	26 semanas (fase eficacia) 78 semanas (fase seguridad)	40,0% (intención tratamiento) 38,0%	-15,0% -1,0%
Akdim F et al <sup>20</sup>	Mipomersen 50 a 300 mg sc/ semana	44 HFH con tratamiento hipolipemiante	6 semanas	13,0% - 34,0%	3,0% - 24,0%
Akdim F et al <sup>21</sup>	Mipomersen 200 mg sc/semana x 12 sem	74 HCol, C-LDL 100-200 mg/dL con tratamiento estable con estatinas	30 días desde la última dosis	35,7%	No disponible
Akdim F et al <sup>22</sup>	Mipomersen 50 a 400 mg sc/semana	50 HCol, C-LDL 110-226 mg/dL sin tratamiento hipolipemiante	13 semanas	7,0% - 71,0%	49,0%
Raal F et al <sup>23</sup>	Mipomersen 200 mg sc c/semana vs placebo	51 HFHo ≥ 12 años con máximo tratamiento hipolipemiante	26 semanas	24,7% vs 3,3%	31,8% vs 7,0%
Stein EA et al <sup>24</sup>	Mipomersen 200 mg sc c/semana vs placebo	124 HFH con EC, C-LDL ≥ 100 mg/dL	26 semanas	28,0% vs +5,2%	21,0% vs 0%
McGowan M et al <sup>25</sup>	Mipomersen 200 mg sc c/semana vs placebo	58 hipercolesterolemia severa (C-LDL ≥ 300 mg/dL o ≥ 200 mg/dL con ECV, máximo tratamiento hipolipemiante)	26 semanas	36,0% vs +12,5%	32,7% vs 1,5%
Visseres M et al <sup>26</sup>	Mipomersen 200 mg sc c/semana vs placebo	34 Hcol intolerantes a estatinas y alto riesgo cardiovascular	26 semanas	47,3% vs 2,0%	27,1% vs 0%
Thomas GS et al <sup>27</sup>	Mipomersen 200 mg sc c/semana vs placebo	158 sujetos con enfermedad coronaria o alto RCV (incluye DM2) y LDL ≥ 100 mg/dL en tratamiento hipolipemiante	26 semanas	36,9% vs 4,5%	25,6% vs 0%

HFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo, hipercolesterolemia familiar homocigota; Hcol, hipercolesterolemia; RCV, riesgo cardiovascular; DM2, Diabetes mellitus tipo 2; ECV, enfermedad cardiovascular; sc, subcutáneo; v.o, vía oral; vs, versus.

período de 4 semanas<sup>13</sup>. Además, se evidenció mediante resonancia magnética nuclear, un aumento de 8,6% en el contenido en grasa del hígado al final de la fase de eficacia que se mantuvo constante durante el estudio. Este efecto se explica por el mecanismo de acción del fármaco y parece ser reversible al discontinuar el tratamiento<sup>13</sup>.

Lomitapide se metaboliza principalmente por

el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por tanto, el uso concomitante de inhibidores moderados-potentes de CYP3A4 como antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa y bloqueadores de canales de calcio, entre otros está contraindicado<sup>14</sup>. Lomitapide puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las estatinas, lo que tiene importancia práctica ya que estas son

de primera elección en los pacientes con HF. En personas sanas, 10 mg de lomitapide aumenta de forma clínicamente significativa los niveles de simvastatina, pero no los de atorvastatina y rosuvastatina<sup>9</sup>.

Desde un punto de vista práctico, se sugiere comenzar con la dosis de 5 mg de lomitapide una vez al día (2 h después de la cena) y titular la dosis cada 4 semanas según tolerancia (máximo 60 mg/día). De acuerdo a la ficha técnica del fármaco aprobada por las agencias regulatorias (EMA y FDA), el paciente que recibe este fármaco debe hacer una dieta estricta con menos de 20% de aporte calórico en grasas y con suplementación de vitamina E y ácidos grasos esenciales. No se debe utilizar simvastatina en dosis > 40 mg diarios. Deben vigilarse periódicamente las transaminasas y se recomienda hacer un tamizado de esteatohepatitis y fibrosis hepática si se evidencia aumento del contenido graso en el hígado.

### **Mipomersen (Genzyme/ISIS 301012, Kinamro® en Estados Unidos de Norteamérica)**

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido de segunda generación diseñado para unirse a una secuencia específica de bases del ARN mensajero (ARNm) de la ApoB-100<sup>15</sup>. Como resultado se produce una inhibición en la síntesis hepática de esta apolipoproteína que es crucial en la producción de las LDL y otras lipoproteínas aterogénicas<sup>16</sup>. Se distribuye ampliamente por los distintos tejidos del organismo, con excepción del músculo esquelético, alcanzando su mayor concentración en hígado y riñón. Tiene una vida media de 23 a 46 días dependiendo de la dosis<sup>17</sup>, se metaboliza por endo y exonucleasas y su eliminación es por vía renal<sup>18</sup>. No se metaboliza y tampoco inhibe las isoenzimas del citocromo P450, por lo tanto, no se esperan interacciones significativas con otros fármacos como estatinas o ezetimiba<sup>19</sup>.

El medicamento ha sido aprobado recientemente por la FDA como droga huérfana para el tratamiento de la HFHo, en combinación con otros agentes hipolipemiantes y cambios de estilo de vida<sup>7</sup>.

Su efecto en la reducción de C-LDL y ApoB-100 depende de la dosis y del tiempo de exposición al fármaco. La dosis de administración es de 200 mg una vez por semana y por vía subcutánea (sc).

Los estudios en fase II, aleatorizados y doble-ciego, realizados en pacientes con HFH<sup>20</sup>, y en pacientes con hipercolesterolemia con o sin tratamiento con estatinas<sup>21,22</sup> han permitido evaluar la seguridad, eficacia y dosificación de mipomersen (Tabla 1). En todos los estudios se observó una reducción del C-LDL que es dosis-dependiente, alcanzando 34% en la HFH (20), 37,5% en los hipercolesterolemicos en tratamiento con estatinas<sup>21</sup>, y 71% cuando se administró en monoterapia<sup>22</sup>. En estos estudios, se observó también una reducción significativa de los niveles de Lp(a), siendo de 17% en los pacientes con HFH en la dosis de 200 mg y de 42% en los pacientes con hipercolesterolemia sin tratamiento con estatinas. Los principales efectos adversos asociados al fármaco fueron las reacciones en el lugar de la aplicación, síntomas similares a la gripe y la elevación discreta de las transaminasas. A partir de estos y otros estudios en fase 2, se seleccionó la dosis de 200 mg semanales para las evaluaciones posteriores en estudios en fase 3.

La molécula ha sido evaluada en 5 estudios fase III (Tabla 1) incluyendo 425 pacientes con HFH y HFHo<sup>23,24</sup>, hipercolesterolemia severa<sup>25</sup>, pacientes intolerantes al uso de estatinas con riesgo cardiovascular muy elevado<sup>26</sup>, y pacientes con alto riesgo cardiovascular y/o enfermedad coronaria en tratamiento hipolipemiante<sup>27</sup>. En estos 5 estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 mg de mipomersen una vez por semana o placebo vía sc durante 26 semanas en combinación con el tratamiento hipolipemiante y el objetivo primario fue la reducción de C-LDL a las 2 semanas de la última dosis del fármaco. En todos los estudios se obtuvo una reducción significativa que varió de 24,7% en los pacientes homocigotos<sup>23</sup> hasta 47,3% obtenido en los pacientes intolerantes a estatinas<sup>26</sup>. Además, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) de aproximadamente 25%. El mecanismo de acción por el cual mipomersen reduce los niveles de lipoproteína(a) no está aun establecido. En general, el máximo efecto reductor de C-LDL se obtiene a las 5 semanas de iniciado el tratamiento, manteniéndose estable hasta dos semanas después de suspendido.

Los análisis de seguridad han demostrado que mipomersen es en general bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el sitio de inyección (80-100%) tales como cambio

de coloración en la piel, enrojecimiento y prurito entre otros, que aunque leves son una de las causas frecuentes de discontinuación del tratamiento. Los síntomas similares a la gripe ocurren en 30% a 50% de los pacientes y la elevación de las transaminasas  $\geq 3$  veces el valor normal varía en los distintos estudios entre 12% en los homocigotos y en 33% en los pacientes intolerantes a las estatinas. En ninguno de los estudios se observó aumento de la bilirrubina o alteración en la función de síntesis del hígado. El aumento en las transaminasas se ha correlacionado con la reducción en los niveles de ApoB, y ha sido motivo de discontinuación del fármaco en  $< 4\%$  de los casos con HFH<sup>24</sup>. Por otra parte, mipomersen se ha asociado con un aumento variable y modesto del contenido graso en el hígado en algunos estudios, que se ha asociado con el mecanismo de acción del fármaco, variación en las transaminasas y tiempo de exposición al fármaco<sup>24-28</sup>. Los estudios con resonancia magnética nuclear han demostrado la reversibilidad de la esteatosis hepática a largo plazo, tanto en diabéticos como en no diabéticos, sugiriendo cierto grado de adaptación del hígado<sup>27</sup>.

### **Anticuerpos Monoclonales anti-Proteína convertasa subtilisinakexina tipo 9 (PCSK9)**

Los RLDL son la principal vía de captación de las partículas de LDL desde la circulación. El C-LDL es captado por el receptor para luego ser internalizado y degradado en los lisosomas. Posteriormente, los RLDL son reciclados hacia la superficie del hepatocito.

La PCSK9 es una serina proteasa que tiene un rol clave en la degradación de los RLDL hepáticos, y por tanto, contribuye a regular los niveles plasmáticos de C-LDL. Esta proteína favorece la degradación intracelular de los RLDL, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana plasmática del hepatocito<sup>29</sup>, lo que ocasiona una reducción del número de RLDL y por tanto, un aumento en los niveles de C-LDL. En el año 2003 se describieron algunas mutaciones en el gen PCSK9 que producen un aumento en la función de esta proteína y se asocian a hipercolesterolemia severa<sup>3</sup>. Posteriormente, se han descrito mutaciones en este gen que ocasionan una pérdida de función de la proteína, lo que se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de C-LDL y a un menor riesgo coronario<sup>30,31</sup>.

Estos datos contribuyeron a la hipótesis de que la reducción o inhibición de PCSK9 podría ser un excelente objetivo terapéutico para reducir los niveles de C-LDL. Actualmente, se están desarrollando distintas estrategias para inhibir el PCSK9, siendo el bloqueo de esta proteína mediante anticuerpos monoclonales los que están en etapas más avanzadas de investigación<sup>32</sup>.

Los anticuerpos monoclonales que inhiben PCSK9, han sido desarrollados por varias empresas farmacéuticas y a partir del año 2012 se han publicado los resultados de estudios de fase I y II con AMG 145 de Amgen y SAR 236553/REGN 727 de Sanofi (Tabla 2).

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de los anticuerpos monoclonales ha sido evaluada en estudios fase I en adultos sanos y en pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas<sup>33,34</sup>. La reducción en C-LDL depende de la dosis, vía de administración e intervalo de frecuencia de dosis. Así, en sujetos sanos la administración endovenosa o sc de una dosis de AMG 145 produjo una reducción en C-LDL de hasta 64% similar a la conseguida con REGN727/SAR236553 vía endovenosa. En pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas, la reducción máxima en C-LDL conseguida fue de 75% con dosis repetidas de AMG145 vía sc cada 2 semanas y de 65% con REGN747 cada 4 semanas siendo algo menor en los pacientes con HFH<sup>33,34</sup>.

Estos resultados han sido confirmados por los estudios en fase II realizados en pacientes con HFH<sup>35,36</sup>, hipercolesterolemia con o sin tratamiento con estatinas<sup>37-40</sup> y en pacientes intolerantes a las estatinas<sup>41</sup>. Con AMG 145, la reducción en C-LDL máxima es de 66,1% y con REGN747 es de 72%, dependiendo en ambos casos de la dosis, tratamiento concomitante e intervalo de administración, siendo superior cuando se administra cada 2 semanas. En el estudio de pacientes intolerantes a estatinas la reducción en C-LDL alcanzó 63% cuando se administró la dosis máxima de AMG145 cada 4 semanas junto con ezetimiba<sup>41</sup>.

Adicionalmente, se ha observado una reducción significativa en los niveles de Lp(a) entre 20% a 26%, sin estar aun muy claros los mecanismos por los cuales se produce.

Actualmente, se están llevando a cabo estudios en fase III en pacientes con HFH y HFHo con ambas moléculas así como estudios con objetivos cardiovasculares.

Tabla 2. Estudios con anticuerpos monoclonales Anti-PCSK9

Estudio/ molécula	Diseño	Población	Seguimiento	Reducción c-LDL (%)	Reducción Lp(a) (%)
Dias CS et al (fase 1) <sup>33</sup> AMG145	A) Dosis única sc 7 mg a 420 mg Dosis única intravenosa 21 mg - 420 mg B) Dosis múltiple subcutánea 14 a 35 mg sc semanal 140 a 280 mg sc c/2 semanas 420 mg sc c/4 semanas	Sujetos sanos Sujetos sanos Hcol en tratamiento con estatinas	12-16 semanas 6 semanas 6 semanas	10,0% - 67,0% 42,0% - 63,0% 24,0% - 55,0% 73,0% - 75,0% 63,0%	No disponible No disponible 20,0% - 30,0% 33,0% - 37,0% 38,0%
Stein EA (fase 1) <sup>34</sup> REGN727	A) Dosis única intravenosa 0,3 a 12,0 mg/kg B) Dosis única subcutánea 50 a 250 mg C) Dosis múltiple subcutánea 50 a 150 mg c/4sem x 3 veces	40 sujetos sanos 32 sujetos sanos 21 HF - 30 Hcol Tratamiento con ATV, C-LDL ≥ 100 mg/dL	106 días 106 días 71 días después última administración (día 43)	28,1% - 65,4% 32,5% - 45,7% 41,4% - 55,7%	No disponible No disponible 17,6% - 14,5%
Raal F et al <sup>35</sup> AMG145	350 mg - 420 mg sc c/4 semanas vs placebo	167 HF con máximo tratamiento hipolipemiante ± Ezetimiba.	12 semanas	42,7% - 55,2% vs +1,1%	19,1% - 27,4% vs +4,1%
Stein EA et al <sup>36</sup> REGN727	150 mg a 300 sc c/4 semanas 150 mg SC c/ 2 semanas vs placebo SC c/2 semanas	77 HF con máximo tratamiento hipolipemiante	12 semanas	29,0% - 42,5% 67,9% vs 10,6%	10,1% - 15,3% 23,4% vs 3,9%
Giugliano RP et al <sup>37</sup> AMG145	70 mg a 140 mg sc c/2 semanas 280 a 420 mg sc c/4 semanas	631 pacientes con hipercoleste- rolemia en tratamiento con esta- tinas con o sin Ezetimiba	12 semanas	41,8% - 66,1% 41,8% - 50,3%	No disponible No disponible
Koren MJ et al <sup>38</sup> AMG145	70 a 140 mg sc/ 2 sem vs placebo 280 a 420 mg sc c/4 semanas vs placebo Ezetimiba 10 mg/día	406 pacientes con hipercoles- terolemia sin tratamiento con estatinas. C-LDL 100- 190 mg/dL	12 semanas	41,0% - 50,9% vs 3,7% 39,0% - 48,0% vs +4,5% 14,7%	9,1% - 27,3% vs 2,0% 12,3-19,9% vs +9,2% No disponible
McKenney JM et al <sup>39</sup> REGN727	50 - 150 mg sc c/ 2 sem 200 - 300 mg sc c/ 4 sem	183 pacientes con Hcol en trata- miento con ATV 10-40 mg/día. LDL-C ≥ 100 mg/dL	12 semanas	40,0%- 72,0% 43,0%-48,0%	13,3%-28,6% 16,7%-7,9%
Roth EM et al <sup>40</sup> REGN727	150 mg sc c/2 semanas + ATV 80 mg 150 mg sc c/2 semanas + ATV 10 mg ATV 80 + placebo	C-LDL ≥ 100 mg/dL después de 7 semanas con ATV 10	8 semanas	72,3% 66,7% 17,7%	31,0% 34,7% 2,7%
Sullivan D et al <sup>41</sup> AMG145	280 a 420 mg sc c/4 semanas 420 mg SC c/4 semanas + Ezetimiba 10 mg Ezetimiba 10 mg	160 pacientes c/intolerancia muscular a 1 o + estatinas	12 semanas	41,0%-51,0% 63,0% 15,0%	24,3%-17,4% 22,8% 7,5%

HF, hipercolesterolemia familiar; Hcol, hipercolesterolemia; ATV, atorvastatina; sc, subcutáneo; vs, versus.



Los distintos estudios en fase I/II han mostrado que ambas moléculas son bien toleradas y no se han producido efectos adversos serios. No se deberían esperar interacciones con estatinas u otros fármacos ya que los anti-PCSK9 no se metabolizan por el Citocromo P450. En el estudio con AMG 145 en intolerantes a estatinas, se produjo 15% de mialgias aunque no se relacionó con la dosis del fármaco<sup>41</sup>. Se han reportado hasta la fecha casos esporádicos de prurito, aumento de CPK y vasculitis.

## Conclusiones

Los nuevos tratamientos reductores de C-LDL que tienen mecanismos de acción novedosos y diferentes a los previamente conocidos, han surgido como terapia coadyuvante al tratamiento convencional en la hipercolesterolemia familiar homocigota o severa, e incluso en aquellos casos de alto riesgo cardiovascular con intolerancia al uso de estatinas. Los estudios a corto plazo han evidenciado su gran efecto hipolipemiente y un aceptable perfil de seguridad; sin embargo, se requieren estudios adicionales para establecer su beneficio y seguridad a largo plazo y principalmente su impacto en reducción de eventos cardiovasculares.

## Referencias

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Editores: C. R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, and D. Valle. McGraw-Hill, New York. Vol. II, Chapter: 120. 2001; 2863-913.
- Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnolds KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B100: low density lipoproteins with abnormal receptor bindings. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6919-23.
- Abifadel M, Vartet M, Rabès JO, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-6.
- Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262-8.
- Dann EJ, Shamir R, Mashiach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis. *Transfus Apher Sci* 2013; 10.1016/j.transci.2013.05.001
- Marais AD, Blom DJ, Firth J. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 19-25.
- US Food and Drug Administration. Press Announcements. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337195.htm> [Consultado el 16 de septiembre de 2013].
- The European Atherosclerosis Society. EAS 2013 Report. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf) [Consultado el 16 de septiembre de 2013].
- Rizzo M. Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2010; 13: 103-11.
- Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglycerides transfer protein. *Nutr Metab (London)* 2012; 9: 14. doi: 10.1186/1743-7075-9-14.
- Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M. Microsomal triglycerides transfer protein and abetalipoproteinemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61: 125-9.
- Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148-56.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40-6.
- Perry C. Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; DOI 10.1007/s40256-013-0030-7.
- Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 259-93.
- Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1440: 1-31.
- Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1451-8.

18. Yu RZ, Kim TW, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. *Drug Metab Dispos* 2007; 35 (3): 460-8.
19. Yu RZ, Geary RS, Flaim JD, Riley GC, Tribble DL, vanVliet AA, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of mipomersen sodium (ISIS 301012), a 2'-O-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein B-100 messenger RNA, with simvastatin and ezetimibe. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (1): 39-50.
20. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, Yu R, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on lowdensity lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1413-9.
21. Akdim F, Stroes E, Sijbrands E, Tribble D, Trip M, Jukema JW, et al. Efficacy and safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in hypercholesterolemia subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1611-8.
22. Akdim F, Tribble DL, Flaim JD, Yu R, Su J, Geary RS, et al. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 2650-9.
23. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9719): 998-1006.
24. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126 (19): 2283-92.
25. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One* 2012; 7 (11): e49006.
26. Visser ME, Wagener G, Baker BF, Geary RS, Donovan JM, Beuers UH, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 1142-9.
27. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an Apolipoprotein B Synthesis Inhibitor, Reduces Atherogenic Lipoproteins in Patients with Severe Hypercholesterolemia at High Cardiovascular Risk: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013 doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.081.
28. Visser M, Akdim F, Tribble D, Nederveen A, Jesse Kwoh T, Kastelein J, et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2010; 51: 1057-62.
29. Surdo L, Bottomley MJ, Calzetta A, Settembre EC, Cirillo A, Pandit S, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep* 2011; 12: 1300-5.
30. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005; 37: 161-5.
31. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-73.
32. Marais D, Blom DJ, Petrides F, Gouëffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 511-7.
33. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman D, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomised, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1888-98.
34. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108-18.
35. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHEFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408-17.
36. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236533, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with



- or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 29-36.
37. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers W, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380: 2007-17.
  38. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Bolognese M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380: 1995-2006.
  39. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, SAR 236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344-53.
  40. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1891-900.
  41. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2497-506.